



Diyabetik ve Prediyabetik Olmanın Kardiyak Otonomik Fonksiyon Üzerine Etkileri

Effects of Diabetic and Prediabetic Status on Cardiac Autonomic Function

● Eylem Dilara Erkan¹, ● Saadet Aydın², ● Şebnem Kalay³

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Güven Çayyolu Cerrahi Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Diabetes mellitus (DM) hastalığının seyrinde kan glukoz düzeyinin uzun süre yüksek kalmasının otonom nöropati gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Biz bu çalışmada klinik olarak diyabet tanısı olan hastalara ek herhangi bir glukometabolik bozukluğu olmayan hastalarda ve prediyabet hastalarında kalp hızı değişkenliğinin (KHD) kan glisemi düzeyi ile ilişkisini araştırdık.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada Kardiyoloji ve Genel Dahiliye polikliniklerinde izlenen 100 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız herhangi bir glukometabolik bozukluğu olmayan 34 hasta, prediyabet nedeniyle izlenen 35 hasta ve diyabet tanısı almış 31 hastadan oluşan 3 farklı grubu içermektedir. KHD parametrelerinin analizinde 24 saat içindeki tüm normal RR intervallerinin standart deviasyonu (SDNN), SDNN-indeksi, 24 saatlik elektrokardiyogram kaydındaki ardışık normal RR sürelerinin aralarındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü (rMSSD), ardışık normal RR sürelerinden izleyen sürenin 50 ms'den büyük olduğu döngülerin 24 saatlik elektrokardiyogram kaydındaki normal döngülere yüzdesi (pNN50), frekans bağımlı ölçümlerden yüksek frekans (HF), düşük frekans (LF), LF/HF ve çok düşük frekans (VLF) parametreleri kullanıldı.

Bulgular: KHD parametreleri için post-hoc analizlerin sonucunda SDNN, SDNN indeksi, rMSSD değerleri diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü; VLF değeri ise diyabet grubunda, diğer iki gruba kıyasla daha düşük olduğu bulundu. pNN50, HF, LF, LF/HF değerlerinde ise gruplara göre istatistiksel farklılık olmadığı ancak diyabet ve prediyabet grubunda kontrol grubuna göre pNN50, HF ve LF değerleri trend bazında numerik olarak daha düşük olduğu tespit edildi. KHD parametreleri ile açlık kan şekeri arasındaki korelasyona bakıldığında LF/HF dışındaki bütün değişkenler arasında negatif yönde zayıf korelasyon olduğu bulundu. HbA1c ile korelasyonunda ise SDNN, SDNN indeksi, rMSSD ve VLF ile negatif zayıf-orta düzey korelasyon olduğu tespit edildi. Diyabetik hastalarda tedavi türüne göre KHD parametreleri karşılaştırıldığında oral antidiyabetik kullanan ve insülin kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık olmadığı saptandı. Prediyabet grubunda KHD parametreleri tedavi durumuna göre karşılaştırıldığında tedavi alıyor olmanın istatistiksel olarak önemli bir farklılık oluşturmadığı tespit edildi.

Sonuç: DM'li ve henüz patolojik değere ulaşmamış kan glukoz düzeylerinde KHD parametrelerinin kardiyak-otonomik-nöropati tanısında yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kan glisemik durumu, prediyabet, diyabet, kalp hızı değişkenliği, kardiyak otonomik fonksiyon



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Saadet Aydın, Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel/Phone: +90 232 398 37 00 **E-Posta/E-mail:** dr.saadetaydin@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0817-1026

Geliş Tarihi/Received: 25.12.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.01.2024

©Copyright 2023 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Abstract

Objective: It's known that prolonged high blood glucose levels during the course of diabetes mellitus (DM) lead to the development of autonomic neuropathy. In this study, we investigated the relationship between heart rate variability (HRV) and blood glycemic levels in patients clinically diagnosed with diabetes, in patients without any glucometabolic disorder, and in prediabetic patients.

Material and Methods: In this study, 100 patients followed in Cardiology and General Internal Medicine outpatient clinics were evaluated retrospectively. Our study includes 3 different groups: 34 patients without any glucometabolic disorders, 35 patients followed up for prediabetes, and 31 patients diagnosed with diabetes. For the analysis of HRV parameters, standard deviation of normal RR intervals in 24 h (SDNN), SDNN index, root mean square of successive RR interval differences (rMSSD) and percentage of adjacent NN intervals differing by more than 50 milliseconds (pNN50), high frequency (HF), low frequency (LF) and LF/HF parameters were used.

Results: As a result of post-hoc analyses for HRV parameters, SDNN, SDNN-index and rMSSD values were significantly lower in the diabetes group compared to the control group; very low frequency (VLF) value was found to be lower in the diabetes group compared to the other two groups. No-statistical difference was found between the groups for pNN50, HF, LF and LF/HF, but in the diabetes and pre-diabetes groups, pNN50, HF and LF were numerically lower than in the control group. Looking at the correlation between HRV parameters and FBS by group, a weak negative correlation was found between all variables except LF/HF. A weak to moderate negative correlation with HbA1c was found for SDNN, SDNN-index, rMSSD and VLF. When comparing HRV parameters by treatment type in diabetic patients, no statistically significant difference was found between patients using oral antidiabetic and those using insulin. When HRV parameters were compared by treatment status in the prediabetes group, there was no statistically significant difference between those receiving treatment and those not receiving treatment.

Conclusions: We think that HRV parameters may be guiding in the diagnosis of cardiac-autonomic-neuropathy in patients with DM and blood glucose levels that have not yet reached pathological levels.

Keywords: Blood glycaemic status, prediabetes, diabetes, heart rate variability, cardiac autonomic function

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM); kan plazma glukozunun artışı ile kendini gösteren etiyolojisinde relatif ya da mutlak insülin salınımının eksik olduğu veya insüline karşı doku düzeyindeki yanıtın iyi olmaması nedeniyle etkisinde azalmanın meydana geldiği birçok organın etkilemesi sebebiyle multisistemik bir tutulumda da neden olan glukoz metabolizma bozukluğudur (1,2). Glukometabolik bozukluğun yanı sıra yağ ve protein metabolizma bozukluğuna neden olarak retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlardan kardiyovasküler hastalık (KVH), inme, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlara kadar bir çok komplikasyonun görüldüğü kompleks bir hastalıktır (3,4). Bu komplikasyonlardan kardiyak otonom nöropati (KON), diyabette hasar mekanizmalarından biri olan sempatik denervasyona neden olarak taşikardi ile kendini gösterir. Ardından oluşan parasempatik hasar ise kalp hızı değişkenliğinde (KHD) azalmaya sebebiyet verir ve en son komplet kardiyak otonomik denervasyon oluşması nedeniyle hastalarda uyarana yanıtız bir taşikardi gözlenir (5).

Kardiyovasküler komplikasyonlar diyabet hastalarının %75'inin ölümünden sorumlu olması nedeniyle mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir (6). Hatta sadece diyabet hastalarında değil glukoz intolerasyonu olan hastalarda da kardiyovasküler komplikasyon gelişme riski yüksektir (7). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar

Epidemiyoloji'sinin yaptığı bir çalışmaya göre nüfusunun %28,7'sinin prediyabetik olduğu gösterilmiştir (8,9).

Yirmi dört saatlik Holter elektrokardiyografisindeki (EKG) sıklık değişikliklerin (sinüs ritmindeki) değerlendirilmesi ilkesi dayanan KHD ile kardiyovasküler komplikasyonların risk düzeyi öngörülebilir (10,11). KHD; diyabetik hastalarda kardiyak otonom fonksiyonun değerlendirilmesinde önemi kanıtlanmış olmakla birlikte; azalmış KHD'nin, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkilendirilmiştir. Ayrıca baskılanmış vagal aktivitenin de bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (12-15). DM'de sempatik ve parasempatik sinir liflerinde nöron hasarı izlenir ve hastalarda nöropatiye bağlı şikayetler başladıktan sonraki 5 yıllık süreç içinde mortalite oranının %50 civarında olduğu saptanmıştır. Bu da bize hastalar klinik göstermeseler de KHD analizi ile otonomik bozukluğun erken tespitinin hayati önem taşıdığını gösterir (16).

Bu çalışmada klinik olarak diyabet tanısı olan hastalara ek herhangi bir glukometabolik bozukluğu olmayan hastalarda ve prediyabet hastalarında Holter kayıtlarından elde edilen KHD parametrelerinin kan glisemi düzeyi ile ilişkisini araştırdık. Amacımız anlamlı bir farklılık bulunması ve bu durumun mortaliteyi artırabileceğine işaret etmesi halinde, hastaların risk analizinin yapılması, tedavilerinin planlanması ve daha yakından takip edilmesi gerekliliğine dikkat çekmektir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi

Bu çalışması retrospektif olup 05.10.2020 tarihinden itibaren Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesinde Kardiyoloji veya Genel Dahiliye polikliniklerinde izlenen 100 hastayı kapsamaktadır. Herhangi bir glukometabolik bozukluğu bulunmayan 34 hasta, prediyabet nedeniyle izlenen 35 hasta ve diyabet tanılı 31 hasta; 8 saatlik açlık sonrası ölçülen açlık kan şekeri (AKŞ) ve alt grup olarak belirlenen HbA1c değerleri ile Holter'den elde edilen KHD parametreleri arasındaki korelasyon retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca ek hastalıklar [hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı], vücut kitle indeksi (VKİ), yaş ve cinsiyet gibi etmenlerin gruplarda homojen olarak dağılmasına dikkat edildi ve hasta seçimi bu doğrultuda yapıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- DM grubu oluşturulurken DM tanı kriterini karşılayan hastalar dahil edildi [açlık plazma glukozu (APG) (8 saatlik açlık) ≥ 126 mg/dL, oral glukoz tolerans testi (OGTT) (75 gr) 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL, HbA1c $\geq 6,5$, rastlantısal plazma glukozu + diyabet semptomları ≥ 200 mg/dL].

Yukardaki testlerden hasta semptomatik ve rastgele bir zamanda ölçülmüş AKŞ değeri 200 mg/dL'nin üstündeyse DM tanısını direkt alır. Bu kişiler dışında ise tanı koymak için aynı testi yinelenmek gerekmektedir. İki değer de sınırın üstünde olması durumunda hasta DM tanısı alır. Tanı için farklı iki test seçilmiş ise ve sonuçlardan biri tanıyı desteklemiyor ise tanıyı destekleyen test yinelenir, yinelenen testin sonucunun sınırın üstünde bir değer çıkması halinde DM tanısı konulur. Çalışmamızdaki, DM grubundaki çoğu hasta daha önceden DM tanısı konmuş hastalardan oluşmakta olup tedavi almaktaydı.

- Kontrol grubu oluşturulurken kişilerde en az iki farklı AKŞ değerinin 100 mg/dL'nin altında olması kriteri baz alındı.
- Prediyabetik grup içinse HbA1c değeri %5,7-6,4 arasında olan en az iki kez bakılan AKŞ değeri ise 100-126 mg/dL arasında olan hastalar dahil edildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaşın altında olmak
- Ventrikül fonksiyonlarını etkileyecek aritmi öyküsünün varlığı
- Dosya taramasında, detaylı Holter değerlendirmelerin bulunmaması
- Bilinen kardiyomiyopati ve ciddi kalp kapak hastalığı varlığı
- Kalp hızını etkileyen ilaç kullanımı

- Holter EKG kriterleri olarak; kaydın %10'dan fazlasında artefakt varlığı, 200'den fazla atriyal veya ventriküler prematüre atım bulunması, 2 saniyeden uzun duraklama olması, herhangi bir düzeydeki atriyoventriküler (AV) blok olması (sadece uyku esnasında olsa bile) dışlama kriteri olarak kabul edildi. Ayrıca 2° Mobitz tip I AV blok bulunan hastalar KHD analizi esnasında RR intervalinde değişikliğe neden olacağı için çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmanın Yöntemi

KHD parametrelerini analiz etmek için zaman ve frekans bağımlı ölçümlerden yararlanıldı. Holter kayıtları retrospektif olarak 24 saat boyunca kalp hızındaki değişkenliği gösteren zaman ve frekans bağımlı analizlerle gerçekleştirildi. Bu analizler 24 saat boyunca kaydedilen tüm RR intervallerindeki değişimlerin istatistiksel incelemesiyle elde edildi. Bu çalışmada zaman bağımlı KHD parametrelerinden; 24 saat içindeki tüm normal RR intervallerinin standart deviasyonu (SDNN), 5 dakikalık kayıtlarda bütün RR intervallerinin standart sapmasının ortalaması (SDNN indeksi), 24 saatlik EKG kaydındaki ardışık normal RR sürelerinin aralarındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü (rMSSD) ve ardışık normal RR sürelerinden izleyen sürenin 50 ms'den büyük olduğu döngülerin 24 saatlik EKG kaydındaki normal döngülere yüzdesi (pNN50) parametreleri kullanıldı. Frekansa dayalı analizde; çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF), yüksek frekans (HF) ve LF/HF oranı hesaplandı. Holterden elde edilen bu parametreler; AKŞ, HbA1c gibi kan glisemi düzeyi hakkında bilgi veren parametreler aracılığıyla kontrol, prediyabet ve DM grupları arasında karşılaştırılmış olup diyabetik ve prediyabetik olmanın KHD parametreleri üzerine etkileri araştırıldı. Buna ek olarak gruplar kendi içinde belirli gruplar oluşturularak incelendi. DM grubu içerisinde tedavi modeline göre oral antidiyabetik (OAD) alan ve insülin kullanan olmak üzere iki grup oluşturulup tedavi modelinin KHD parametreleri üzerindeki etkisine bakıldı. Prediyabet grubu ise tedavi alan (OAD kullanan) ve tedavi almayan şeklinde kendi içinde iki grup oluşturulup ve tedavi alıp almamanın KHD'ye etkisi araştırıldı. Çalışmanın retrospektif dizaynı nedeni ile bilgilendirilmiş onam formu tüm katılımcılardan verilerin kullanılma izni açısından imzalı olarak alındı. Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma ve Değerlendirme Etik Kurulu'ndan çalışma öncesi onay alındı (karar no: 23.04.13.03/06, tarih: 13.04.2023).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22 programı kullanılmıştır. Normal dağılım testi olarak Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Analizlerde One-Way ANOVA testi, t-testi, Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi, Pearson ve Spearman korelasyon analizi, multinominal lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 100 hastanın yaş ortalaması $58,87 \pm 10,50$ 'dir [minimum (min): 36, maksimum (maks): 84]. Hastalar glukoz metabolizmalarına göre yaş, VKİ ve cinsiyet dağılımlarında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde HT tanısı olan hastaların, DM grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu, diğer ek hastalıkların dağılımında önemli bir farklılık olmadığı bulunmuştur (Tablo 1). Gruplar arasında biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında AKŞ ve HbA1c değerlerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık vardır. AKŞ ve HbA1c'nin DM hasta grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Glukoz ve HbA1c düzeylerine göre grupların KHD parametreleri karşılaştırıldığında SDNN, SDNN indeksi, rMSSD, VLF değerleri arasında önemli farklılık olduğu bulunmuştur (Tablo 2). pNN50, HF, LF, LF/HF değerlerinde

ise gruplara göre istatistiksel farklılık olmadığı; ancak, DM ve prediyabet grubunda kontrol grubuna göre pNN50, HF ve LF değerleri trend bazında numerik olarak daha düşük bulunmuştur. Yine glisemik durumlarına göre KHD için post-hoc analizlerin sonucunda SDNN, SDNN indeksi, rMSSD DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük; VLF ise DM grubunda, kontrol ve prediyabet grubunun her ikisine göre de daha düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 3). DM tedavi türüne göre, KHD parametreleri karşılaştırıldığında tedavi türüne göre istatistiksel olarak önemli farklılık olmadığı bulunmuştur (Tablo 4).

Prediyabet hastaları tedavi alınamamalarına göre oluşturulan alt grupları karşılaştırıldığında KHD parametrelerinde gruplar arası istatistiksel olarak önemli farklılık olmadığı bulunmuştur (Tablo 5). HbA1c düzeyine göre (%7 sınırı üstü ve altına göre) KHD parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık olmadığı bulunmuştur (tüm alt birimler için $p > 0,05$).

Tablo 1. Grupların demografik ve ek hastalık özelliklerinin karşılaştırılması

	Gruplar n (%) veya Ortalama \pm SS			p-değeri
	Kontrol	Prediyabet	Diyabet	
Yaş	59,91 \pm 13,33	58,25 \pm 9,83	58,41 \pm 7,56	0,778
VKİ	26,22 \pm 3,07	27,02 \pm 3,14	28,04 \pm 4,56	0,146
Cinsiyet K/E	20 (58,8)/14 (41,2)	15 (42,9)/20 (57,1)	15 (48,4)/16 (51,6)	0,405
HT -/+	17 (50)/17 (50)	21 (60)/14 (40)	8 (25,8)/23 (74,2)*	0,018
HL -/+	7 (20,6)/27 (79,4)	8 (22,9)/27 (77,1)	2 (6,5)/29 (93,5)	0,165
KAH -/+	26 (76,5)/8 (23,5)	27 (77,1)/8 (22,9)	20 (64,5)/11 (35,5)	0,439
KOAH -/+	34 (100)/0 (0)	32 (91,4)/3 (8,6)	31 (100)/0 (0)	0,057

HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, K: Kadın, E: Erkek, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, SS: Standart sapma

Tablo 2. Gruplara göre kalp hızı değişkenliği değerlerinin karşılaştırılması

	Gruplar			p-değeri
	Kontrol AO \pm SS	Prediyabet AO \pm SS	Diyabet AO \pm SS	
Açlık kan şekeri	91,47 \pm 5,48	102,02 \pm 9,13	170,74 \pm 82,85*	<0,001
HbA1c	5,25 \pm 0,38	6,06 \pm 0,19	8,56 \pm 1,94*	<0,001
SDNN	133,70 \pm 42,60	127,25 \pm 23,13	96,87 \pm 34,16	<0,001
SDNN indeksi	50,64 \pm 15,25	49,14 \pm 10,81	36,38 \pm 18,70	<0,001
rMSSD	25,17 \pm 9,27	23,60 \pm 7,13	18,54 \pm 9,44	0,007
pNN50	5,85 \pm 5,94	4,65 \pm 4,62	3,03 \pm 4,94	0,097
HF	157,70 \pm 133,07	135,94 \pm 89,72	100,33 \pm 147,88	0,182
LF	448,85 \pm 326,43	424,87 \pm 218,63	301,67 \pm 498,33	0,220
VLF	912,99 \pm 412,94	952,80 \pm 327,23	614,51 \pm 440,42	0,001
LF/HF	3,60 \pm 2,34	3,79 \pm 2,036	3,52 \pm 2,25	0,882

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, pNN50: Ardışık normal RR sürelerinden izleyen sürenin 50 ms'den büyük olduğu döngülerin 24 saatlik EKG kaydındaki normal döngülere yüzdesi, rMSSD: 24 saatlik EKG kaydındaki ardışık normal RR sürelerinin aralarındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü, SDNN: 24 saat içindeki tüm normal RR intervallerinin standart deviasyonu, SDNN indeksi: 5 dakikalık kayıtlarda bütün RR intervallerinin standart sapmasının ortalaması, VLF: Çok düşük frekans, AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, EKG: Elektrokardiyografi

Tablo 3. Kalp hızı değişkenliği parametreleri post-hoc analizler

Çoklu karşılaştırmalar							
Bonferroni							
Bağımlı değişken	(I) Diyabet	(J) Diyabet	Ortalama değişiklik (I-J)	Std. hata	p-değeri	%95 güven aralığı	
						Alt sınır	Üst sınır
SDNN	Kontrol	Prediyabet	6,4487	8,2226	1,000	-13,583	26,481
		Diyabet	36,8349*	8,4799	0,000	16,176	57,494
	Prediyabet	Kontrol	-6,4487	8,2226	1,000	-26,481	13,583
		Diyabet	30,3862*	8,4219	0,001	9,869	50,904
	Diyabet	Kontrol	-36,8349*	8,4799	0,000	-57,494	-16,176
		Prediyabet	-30,3862*	8,4219	0,001	-50,904	-9,869
SDNN indeksi	Kontrol	Prediyabet	1,5328	3,6396	1,000	-7,334	10,400
		Diyabet	14,2600*	3,7535	0,001	5,116	23,404
	Prediyabet	Kontrol	-1,5328	3,6396	1,000	-10,400	7,334
		Diyabet	12,7272*	3,7279	0,003	3,645	21,809
	Diyabet	Kontrol	-14,2600*	3,7535	0,001	-23,404	-5,116
		Prediyabet	-12,7272*	3,7279	0,003	-21,809	-3,645
rMSSD	Kontrol	Prediyabet	1,5765	2,0805	1,000	-3,492	6,645
		Diyabet	6,6281*	2,1456	0,008	1,401	11,855
	Prediyabet	Kontrol	-1,5765	2,0805	1,000	-6,645	3,492
		Diyabet	5,0516	2,1309	0,059	-,140	10,243
	Diyabet	Kontrol	-6,6281*	2,1456	0,008	-11,855	-1,401
		Prediyabet	-5,0516	2,1309	0,059	-10,243	,140
VLF	Kontrol	Prediyabet	-39,8145	94,966	1,000	-271,173	191,544
		Diyabet	298,4783*	97,939	0,009	59,878	537,079
	Prediyabet	Kontrol	39,8145	94,966	1,000	-191,544	271,173
		Diyabet	338,2928*	97,269	0,002	101,324	575,262
	Diyabet	Kontrol	-298,4783*	97,939	0,009	-537,079	-59,878
		Prediyabet	-338,2928*	97,269	0,002	-575,262	-101,324

rMSSD: 24 saatlik EKG kaydındaki ardışık normal RR sürelerinin aralarındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü, SDNN: 24 saat içindeki tüm normal RR intervallerinin standart deviasyonu, SDNN indeksi: 5 dakikalık kayıtlarda bütün RR intervallerinin standart sapmasının ortalaması, VLF: Çok düşük frekans, Std.: Standart, EKG: Elektrokardiografi

Tablo 4. DM hastalarında tedaviye göre KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi modeli			p-değeri
	Oral antidiyabetik	İnsülin		
	AO ± SS	AO ± SS		
Açlık kan şekeri	155,42±55,01	195,00±112,79		0,447
HbA1c	8,53±2,04	8,60±1,92		0,836
SDNN	91,36±30,4452	105,583±39,1233		0,266
SDNN indeksi	34,89±14,7154	38,750±24,2979		0,585
rMSSD	17,36±7,6392	20,41711,8893		0,390
pNN50	2,21±2,8201	4,333±7,1138		0,251
HF	74,20±73,0609	141,725±218,7772		0,221
LF	251,10±213,0578	381,750±769,1475		0,486
VLF	621,16±383,9118	603,975±536,3310		0,918
LF/HF	3,98±2,255015	2,80192±2,157894		0,158

DM: Diabetes mellitus, HF: Yüksek frekans, KHD: Kalp hızı değişkenliği, LF: Düşük frekans, pNN50: Ardışık normal RR sürelerinden izleyen sürenin 50 ms'den büyük olduğu döngülerin 24 saatlik EKG kaydındaki normal döngülere yüzdesi, rMSSD: 24 saatlik EKG kaydındaki ardışık normal RR sürelerinin aralarındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü, SDNN: 24 saat içindeki tüm normal RR intervallerinin standart deviasyonu, SDNN indeksi: 5 dakikalık kayıtlarda bütün RR intervallerinin standart sapmasının ortalaması, VLF: Çok düşük frekans, AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, EKG: Elektrokardiografi

KHD ile AKŞ ve HbA1c düzeyi arasındaki korelasyona bakıldığında AKŞ ile LF/HF dışındaki bütün değişkenler arasında negatif yönde zayıf korelasyon bulunmuştur. HbA1c ve SDNN, SDNN indeksi, rMSSD ve VLF arasında negatif zayıf-orta düzey korelasyon olduğu bulunmuştur (Tablo 6). Aynı zamanda SDNN,

SDNN indeksi ve rMSSD gibi KHD parametreleri prediyabet ve DM geliştikçe azalmaktadırlar (Şekil 1).

SDNN indeksi değeri üzerinde HbA1c ve AKŞ'nin aracı etkisi mediyasyon analizi ile incelenmiştir. Modelin değişkenleri VKİ, DM yılı, DM tedavisidir, mediatör değişkenler ise AKŞ ve HbA1c düzeyidir. Direkt ve indirekt etkiler incelendiğinde; DM

Tablo 5. Prediyabet tedavisine göre KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Prediyabet tedavisi		p-değeri
	Yok	OAD	
	AO ± SS	AO ± SS	
AKŞ	102,27±9,31	100,83±8,88	0,730
HbA1c	6,07±0,19	5,80±0,01	0,177
SDNN	128,448±24,6903	121,500±13,3229	0,511
SDNN indeksi	49,000±11,6435	49,667±6,0222	0,893
rMSSD	23,621±6,9561	23,500±8,6660	0,971
pNN50	4,793±4,7763	4,000±4,147	0,708
HF	142,776±94,8978	102,933±52,2990	0,329
LF	435,448±235,1060	373,750±108,2977	0,537
VLF	947,293±351,6213	979,450±186,4843	0,830
LF/HF	3,67572±2,021544	4,35167±2,201939	0,467

AKŞ: Açlık kan şekeri, HF: Yüksek frekans, KHD: Kalp hızı değişkenliği, LF: Düşük frekans, pNN50: Ardışık normal RR sürelerinden izleyen sürenin 50 ms'den büyük olduğu döngülerin 24 saatlik EKG kaydındaki normal döngülere yüzdesi, rMSSD: 24 saatlik EKG kaydındaki ardışık normal RR sürelerinin aralarındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü, SDNN: 24 saat içindeki tüm normal RR intervallerinin standart deviasyonu, SDNN indeksi: 5 dakikalık kayıtlarda bütün RR intervallerinin standart sapmasının ortalaması, VLF: Çok düşük frekans, AO: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, OAD: Oral antidiyabetik

Tablo 6. Kalp hızı değişkenliği ile açlık kan şekeri ve HbA1c arasındaki korelasyon

		Açlık kan şekeri	HbA1c
SDNN	r	-0,280	-0,469
	p	0,005	0,001
SDNN indeksi	r	-0,345	-0,407
	p	<0,001	0,003
rMSSD	r	-0,322	-0,384
	p	0,001	0,005
pNN50	r	-0,241	-0,262
	p	0,016	0,063
HF	r	-0,241	-0,215
	p	0,016	0,129
LF	r	-0,237	-0,190
	p	0,017	0,181
VLF	r	-0,298	-0,365
	p	0,003	0,008
LF/HF	r	-0,055	-0,041
	p	0,587	0,774

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, pNN50: Ardışık normal RR sürelerinden izleyen sürenin 50 ms'den büyük olduğu döngülerin 24 saatlik EKG kaydındaki normal döngülere yüzdesi, rMSSD: 24 saatlik EKG kaydındaki ardışık normal RR sürelerinin aralarındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü, SDNN: 24 saat içindeki tüm normal RR intervallerinin standart deviasyonu, SDNN indeksi: 5 dakikalık kayıtlarda bütün RR intervallerinin standart sapmasının ortalaması, VLF: Çok düşük frekans, EKG: Elektrokardiyografi

tedavisinin ve DM yılının SDNN indeksi üzerinde direkt etkisinin önemli olduğu, HbA1c ve AKŞ'nin mediatör etkisinin olmadığı bulunmuştur. Total etkiye bakıldığında DM tedavisi indekse pozitif, DM yılı ise negatif katkı yapmaktadır (Tablo 7).

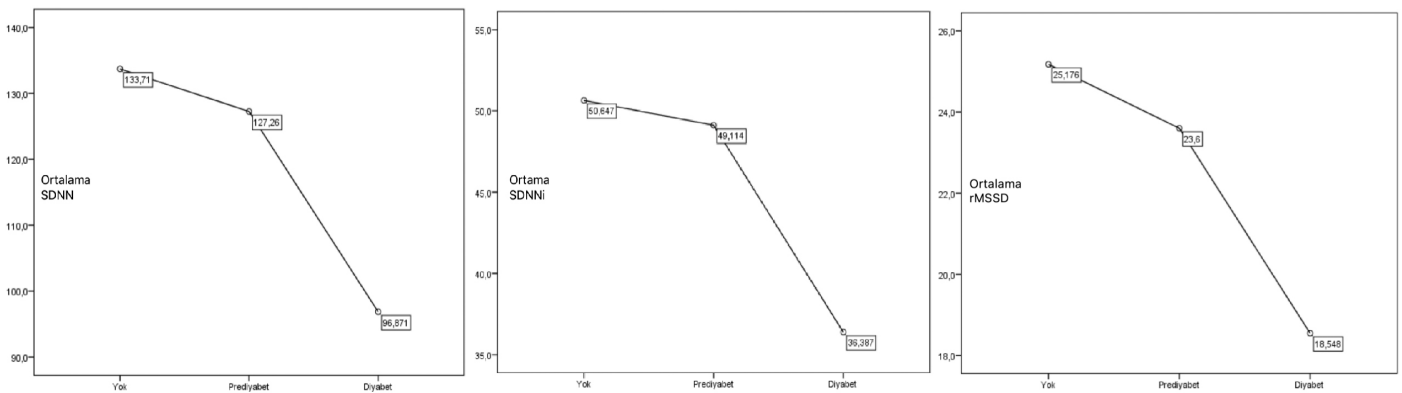
SDNN değeri üzerinde HbA1c ve AKŞ'nin aracı etkisi mediasyon analizi ile incelenmiştir. Modelin değişkenleri VKİ, DM yılı, DM

tedavisidir, mediatör değişkenler ise AKŞ ve HbA1c düzeyidir. Direkt ve indirekt etkiler incelendiğinde; DM tedavisinin ve DM yılının SDNN üzerinde direkt etkisinin önemli olduğu, HbA1c ve AKŞ'nin mediatör etkisinin olmadığı bulunmuştur. Total etkiye bakıldığında DM tedavisi indekse pozitif, DM yılı ise negatif katkı yapmaktadır (Tablo 8).

Tablo 7. SDNN indeksi, VKİ, DM yılı, HbA1c ve açlık kan şekeri için mediasyon analizi (indirekt ve toplam etki)

Tip	Etki	Tahmin	SE	%95 GA		β	z	p-değeri
				Alt sınır	Üst sınır			
İndirekt	VKİ \Rightarrow HbA1c \Rightarrow SDNNi	-0,1719	0,4099	-0,9754	0,6315	-0,03575	-0,419	0,675
	VKİ \Rightarrow AKŞ \Rightarrow SDNNi	0,2428	0,3501	-0,4434	0,9290	0,05050	0,694	0,488
	DM tedavi \Rightarrow HbA1c \Rightarrow SDNNi	-0,8414	2,1628	-5,0804	3,3977	-0,01967	-0,389	0,697
	DM tedavi \Rightarrow AKŞ \Rightarrow SDNNi	0,3258	1,8730	-3,3452	3,9967	0,00762	0,174	0,862
	DM yılı \Rightarrow HbA1c \Rightarrow SDNNi	0,0814	0,2007	-0,3120	0,4747	0,02597	0,405	0,685
	DM yılı \Rightarrow AKŞ \Rightarrow SDNNi	-0,2223	0,2985	-0,8074	0,3627	-0,07098	-0,745	0,456
	Komponent	VKİ \Rightarrow HbA1c	-0,1414	0,0833	-0,3047	0,0219	-0,35020	-1,697
	HbA1c \Rightarrow SDNNi	1,2157	2,8091	-4,2900	6,7215	0,10210	0,433	0,665
	VKİ \Rightarrow AKŞ	-2,5352	2,0445	-6,5423	1,4718	-0,25718	-1,240	0,215
	AKŞ \Rightarrow SDNNi	-0,0958	0,1145	-0,3202	0,1286	-0,19636	-0,837	0,403
	DM tedavisi \Rightarrow HbA1c	-0,6921	0,7796	-2,2200	0,8359	-0,19264	-0,888	0,375
	DM tedavisi \Rightarrow AKŞ	-3,4014	19,1290	-40,8934	34,0907	-0,03878	-0,178	0,859
	DM yılı \Rightarrow HbA1c	0,0669	0,0578	-0,0464	0,1803	0,25438	1,157	0,247
	DM yılı \Rightarrow AKŞ	2,3214	1,4190	-0,4598	5,1027	0,36147	1,636	0,102
Direkt	VKİ \Rightarrow SDNNi	-0,8818	0,9450	-2,7341	0,9705	-0,18340	-0,933	0,351
	DM tedavisi \Rightarrow SDNNi	19,2285	8,3949	2,7748	35,6822	0,44949	2,291	0,022
	DM yılı \Rightarrow SDNNi	-1,8285	0,6522	-3,1068	-0,5503	-0,58373	-2,804	0,005
Toplam	VKİ \Rightarrow SDNNi	-0,8522	0,7578	-2,3375	0,6330	-0,18277	-1,125	0,261
	DM tedavisi \Rightarrow SDNNi	14,4836	6,8050	1,1460	27,8213	0,36855	2,128	0,033
	DM yılı \Rightarrow SDNNi	-1,7391	0,4823	-2,6844	-0,7938	-0,62369	-3,606	<0,001

AKŞ: Açlık kan şekeri, DM: Diabetes mellitus, HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, pNN50: Ardışık normal RR sürelerinden izleyen sürenin 50 ms'den büyük olduğu döngülerin 24 saatlik EKG kaydındaki normal döngülere yüzdesi, rMSSD: 24 saatlik EKG kaydındaki ardışık normal RR sürelerinin aralarındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü, SDNN: 24 saat içindeki tüm normal RR intervallerinin standart deviasyonu, SDNNi: 5 dakikalık kayıtlarda bütün RR intervallerinin standart sapmasının ortalaması, VKİ: Vücut kitle indeksi, VLF: Çok düşük frekans, GA: Güven aralığı



Şekil 1. KHD parametrelerinin prediyabet ve diabetes mellitus klinik durumlarının bulunmasına göre durumları

rMSSD: 24 saatlik EKG kaydındaki ardışık normal RR sürelerinin aralarındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü, SDNN: 24 saat içindeki tüm normal RR intervallerinin standart deviasyonu, SDNNi: 5 dakikalık kayıtlarda bütün RR intervallerinin standart sapmasının ortalaması, KHD: Kalp hızı değişkenliği

Tablo 8. SDNN, VKİ, DM yılı, HbA1c ve açlık kan şekeri için mediasyon analizi (indirekt ve total etki)

Tip	Etki	Tahmin	SE	%95 GA		β	z	p-değeri
				Alt sınır	Üst sınır			
İndirekt	VKİ \Rightarrow HbA1c \Rightarrow SDNN	0,2764	0,7456	-1,1848	1,7377	0,03340	0,3708	0,711
	VKİ \Rightarrow AKŞ \Rightarrow SDNN	-0,1948	0,5543	-1,2813	0,8917	-0,02353	-0,3514	0,725
	DM tedavi \Rightarrow HbA1c \Rightarrow SDNN	1,3530	3,8733	-6,2385	8,9444	0,01837	0,3493	0,727
	DM tedavi \Rightarrow AKŞ \Rightarrow SDNN	-0,2613	1,6336	-3,4631	2,9405	-0,00355	-0,1600	0,873
	DM yılı \Rightarrow HbA1c \Rightarrow SDNN	-0,1308	0,3624	-0,8411	0,5795	-0,02426	-0,3610	0,718
	DM yılı \Rightarrow AKŞ \Rightarrow SDNN	0,1784	0,4988	-0,7993	1,1561	0,03307	0,3575	0,721
Komponent	VKİ \Rightarrow HbA1c	-0,1414	0,0833	-0,3047	0,0219	-0,35020	-1,6971	0,090
	hbA1c \Rightarrow SDNN	-1,9550	5,1452	-12,0393	8,1294	-0,09537	-0,3800	0,704
	VKİ \Rightarrow AKŞ	-2,5352	2,0445	-6,5423	1,4718	-0,25718	-1,2401	0,215
	AKŞ \Rightarrow SDNN	0,0768	0,2097	-0,3342	0,4878	0,09150	0,3664	0,714
	DM tedavisi \Rightarrow HbA1c	-0,6921	0,7796	-2,2200	0,8359	-0,19264	-0,8877	0,375
	DM tedavisi \Rightarrow AKŞ	-3,4014	19,1290	-40,8934	34,0907	-0,03878	-0,1778	0,859
	DM yılı \Rightarrow HbA1c	0,0669	0,0578	-0,0464	0,1803	0,25438	1,1571	0,247
	DM yılı \Rightarrow AKŞ	2,3214	1,4190	-0,4598	5,1027	0,36147	1,6359	0,102
Direkt	VKİ \Rightarrow SDNN	-0,1471	1,7310	-3,5397	3,2455	-0,01778	-0,0850	0,932
	DM tedavisi \Rightarrow SDNN	36,6913	15,3761	6,5547	66,8279	0,49822	2,3863	0,017
	DM yılı \Rightarrow SDNN	-2,5714	1,1945	-4,9126	-0,2301	-0,47683	-2,1526	0,031
Toplam	VKİ \Rightarrow SDNN	-0,2540	1,3430	-2,8863	2,3782	-0,03029	-0,1891	0,850
	DM tedavisi \Rightarrow SDNN	31,9609	12,0605	8,3228	55,5991	0,45218	2,6500	0,008

AKŞ: Açlık kan şekeri, DM: Diabetes mellitus, HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, pNN50: Ardışık normal RR sürelerinden izleyen sürenin 50 ms'den büyük olduğu döngülerin 24 saatlik EKG kaydındaki normal döngülere yüzdesi, rMSSD: 24 saatlik EKG kaydındaki ardışık normal RR sürelerinin aralarındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü, SDNN: 24 saat içindeki tüm normal RR intervallerinin standart deviasyonu, VKİ: Vücut kitle indeksi, VLF: Çok düşük frekans, GA: Güven aralığı, EKG: Elektrokardiyografi

TARTIŞMA

DM hastalığının seyrinde kan glukoz düzeyinin uzun süre yüksek kalmasının otonom nöropati gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Ancak glukometabolik bozukluğu olmayan hastalarda ve prediyabet hastalarında, otonom dengenin bir göstergesi olan KHD'nin kan glisemi düzeyi ile arasındaki ilişki net olarak tanımlanmamıştır. Biz bu çalışmada, klinik olarak DM tanısı olan bireylerde, herhangi bir glukoz metabolizma bozukluğu olmayan bireylerde ve prediyabet tanılı bireylerde; KHD'nin erken evrelerde ne ölçüde etkilendiğini araştırdık.

Güngör ve Başpınar. (17) tarafından yapılan çalışmada 12'si sağlıklı, 18'i DM tanılı olmak üzere 30 kişi üzerinde Holter monitörizasyon kayıtları kullanılarak KHD parametreleri değerlendirilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarında, 6 zaman bağımlı parametre [SDNN, 5 dakikalık kayıtların ortalama NN aralıklarının standart sapması (SDANN), SDNN indeksi, rMSSD, pNN50, komşu NN aralık farklarının standart sapması (SDSD)] ve 3 frekans bağımlı parametre (VLF, LF, HF) değerlendirilerek KHD analizleri yapılmıştır. Çalışma grubunda rMSSD, SDNN indeksi ve SDSD parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. DM tanısı olup klinik göstermeyen otonom nöropatili çocuklarda KHD'nin KON belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda gruplara göre KHD için yapılan post-hoc analiz sonucunda bu çalışmaya

benzer olarak SDNN, SDNN indeksi, rMSSD; DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Farklı olarak VLF, DM grubunda kontrol ve prediyabet grubunun her ikisine göre de daha düşük olduğu saptandı. Buna göre azalmış KHD'nin DM hastalarında gelişebilen otonomik disfonksiyon ile uyumlu olduğunu söyleyebiliriz (17). Balcıoğlu ve ark. (18) tarafından yapılan bir çalışmada izole bozulmuş açlık glukozu (BAG) ile kardiyak otonomik fonksiyon arasındaki ilişki KHD parametreleri kullanarak incelemiştir. OGTT sonuçlarına göre üç gruba ayrılan ardışık 400 kişi bu çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu [grup 1, APG <100 mg/dL ve normal glukoz toleransı, n=193], izole IFG grubu (grup 2, AKŞ \geq 100 ve <126 mg/dL, n=134) ve izole bozulmuş glukoz toleransı (BGT), hem BAG hem de BGT veya yeni tanı almış diyabet grubu (grup 3, n=73). Tüm gruplar arasında KHD ve kalp hızı türbülansı (KHT) parametreleri arasında anlamlı farklılıklar vardı. KHD parametrelerinin grup 1'den grup 3'e doğru giderken azalmakta olduğu, KHT parametrelerinin ise giderek artmakta olduğu tespit edildi. Çalışmamızda KHD parametreleri ile AKŞ ve HbA1c düzeyi arasındaki korelasyona bakıldığında AKŞ ile LF/HF dışındaki bütün değişkenler arasında negatif yönde zayıf korelasyon bulundu. Bu çalışmada da AKŞ düzeyleri ile KHD parametreleri arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. $r=-0,220$; SDNN indeksi, $r=-0,192$; SDANN, $r=-0,207$; rMSSD, $r=-0,228$; pNN50,

$r=-0,226$; $K, r=0,354$; ve $TS, r=-0,331$ (hepsi $p<0,001$). Bütün bu bulgular DM hastalarındaki erken aşamada başlayan otonomik disfonksiyonu destekler niteliktedir (18). Özgür ve ark. (19) tarafından yapılan çalışmada T1DM tanılı hastaların Holter EKG izlem verileri kullanılarak KHD parametreleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubuyla DM grubu KHD'yi etkileyen faktörler açısından araştırılmıştır ve KHD parametreleri arasında sadece min KH, maks KH ve pNN50 değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaş, ortalama ve maks KH ile negatif koreledir. HbA1c düzeyi, pNN50 ve VLF değerleri ile negatif korele bulunmuştur. Bizim çalışmamızda KHD parametreleri ile HbA1c düzeyi arasındaki korelasyon incelendiğinde SDNN, SDNN indeksi, rMSSD ve VLF arasında negatif zayıf orta düzey korelasyon olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca SDNN ve SDNN indeks değerleri üzerinde, HbA1c ve AKŞ'nin aracı etkili mediyasyon analizi de incelendi. DM tedavisinin ve DM yılının SDNN indeksi üzerinde direkt etkisinin önemli olduğu, HbA1c ve AKŞ'nin ise mediatör etkisinin olmadığı tespit edildi. Total etkiye bakıldığında DM tedavisinin indekse pozitif, DM yılının ise negatif katkı yaptığı saptandı. Bu çalışmada ise DM tanı süresi ile rMSSD ve VLF değerlerinin pozitif korele olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamıza benzer şekilde diyabetik hastalarda KHD'nin zaman ve frekans alanı parametrelerinin kontrol grubuna göre azaldığı görülmüştür. Yaş, metabolik kontrol ve diyabetin başlama zamanının bu azalmayı etkileyen faktörler olabileceği bildirilmektedir. Diyabetik hastalarda KHD, sadece otonomik nöropati değil aynı zamanda eş zamanlı bozukluklar konusunda da klinisyeni uyarabilecek kolay bir yöntem gibi görünmektedir (19). Yıldırım (20) tarafından yapılan bir başka çalışmada glukometabolik anormalliği olan ve normal glukoz dengesine sahip hastalar arasındaki kardiyak otonom fonksiyon göstergeleri karşılaştırılmıştır. Çalışma 21'i DM tanılı, 18'i BAG tanılı, 25'i BGT tanılı olan hasta gruplarına ek olarak glukometabolik anormalliği bulunmayan 26 kişilik kontrol grubundan oluşmaktaydı. Tüm gruplarda AKŞ ile otonom fonksiyon göstergeleri arasında yapılan korelasyon analizinde, bizim çalışmamıza benzer şekilde AKŞ ile LF/HF arasında pozitif korelasyon görülürken; rMSSD ve HF ile ise negatif korelasyon gözlenir. Ayrıca, HbA1c seviyesi ile kalp hızı toparlanma zamanı, kalp hızı indeksi, rMSSD ve HF parametrelerinin de negatif korele olduğu bulunmuştur. AKŞ'nin bağımsız değişken olduğu çoklu regresyon analizinde, bazal KH artmış sempatik aktiviteyle ilişkilendirilerek yüksek kan glikoz seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (20). Jayachandra ve Kodidala (21) tarafından yapılan çalışmada T2DM hastalarında KHD parametreleri incelenmiş ve otonomik disfonksiyon ile DM'nin diğer komplikasyonları arasındaki ilişkiye bakılmıştır. DM hastaları ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ortalama RR aralığı ve LF/HF oranı dışındaki tüm zaman ve frekans alanı parametreleri, DM hastalarında kontrol grubuna

göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise KHD parametreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında SDNN, SDNN indeksi, rMSSD, VLF değerleri arasında önemli farklılık olduğu bulunmuştur. PNN50, HF, LF, LF/HF değerlerinde ise gruplara göre istatistiksel farklılık olmadığı ancak DM ve prediyabet grubunda kontrol grubuna göre pNN50, HF ve LF değerleri trend bazında numerik olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada diyabetin kronik komplikasyonları incelendiğinde, diyabetik retinopati ve nefropatinin genellikle birlikte görüldüğü gözlenmiştir. DM hastalarının zaman ve frekans alanı parametreleri için KHD değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. KHD parametrelerinin çoğu, kronik komplikasyonları olan DM hastalarında, komplikasyonları olmayanlardan daha düşük düzeylerde bulunduğu belirtilmiştir (21). Stoickov ve ark. (22) yaptığı bir başka çalışmada MI geçirmiş ve DM tanısı olan hastalarda, DM'nin sol ventrikül fonksiyonu (LVEF) ve KHD parametreleri üzerinde olası bir etkisi değerlendirilmiştir. Sinüs ritminde olup AV blokları veya dal blokları olmayan MI geçirmiş 141 hasta üzerinde çalışma yapılmıştır. MI sonrası diyabetik hastaların, diyabeti olmayanlara göre izlenen KHD parametrelerinin değerleri anlamlı derecede daha düşük olarak tespit edilmiştir. Diyabetik hastaların LVEF değerleri de diyabeti olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük (sırasıyla $49,19\pm 8,01$ ve $52,84\pm 11,24$ %; $p<0,05$) ve sol ventrikül end sistolik volüm (LVESd) değerleri anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $39,39\pm 4,82$ ve $37,03\pm 6,18$ mm; $p<0,025$). Ayrıca sol ventrikül diyastolik fonksiyonların diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre daha fazla bozulmuş olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma, diyabet tanısı olup miyokart infarktüsü (MI) geçiren hastalarda SDNN ve SDANN değerlerinin LVEF ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini LVESd ile ise negatif bir korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (sırasıyla $r=0,510$; $p<0,01$ için SDNN ve $r=0,569$; $p<0,01$ için SDANN). rMSSD ve NN >50 ms parametrelerinin değerleri, diyabeti olan post MI hastalarda LVEF veya sol ventrikülün iç boyutlarıyla önemli derecede korele değildir. Bu çalışma, MI geçirmiş diyabetik hastaların, diyabetik olmayan hastalara göre KHD parametrelerinin ve LVEF değerlerinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu ve LVESd değerlerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğunu savunmaktadır. Bütün bu bulgular çalışmamızdaki DM hastalarının olumsuz kardiyak sonuçlarıyla uyumludur (22). Subbalakshmi ve ark. (23) tarafından yapılan çalışmada SDNN'nin sağlıklı bireylerde ve tip 2 diyabetli bireylerde belirli parametrelerle arasındaki ilişki araştırılmıştır. Tip 2 diyabetli bireylerde bakılan SDNN değeri, KH, bazal diyastolik kan basıncı (DKB) ve EKG'deki Q-Tc mesafesi ile negatif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $p<0,0001$, $p<0,01$, $p=0,014$); ve VKİ ile pozitif korelasyon göstermiştir ($p<0,05$). Tip 2 diyabetli bireylerde yüksek KH'ı, artmış DKB'ı, uzamış QT aralığı ve düşük SDNN ile

ilişkili bulunmuştur (23). Bir başka çalışmada yine DM tanılı toplam 43 hasta ($66,3 \pm 7,5$ yaş) gerçek zamanlı EKG monitörü ($225,7 \pm 107,3$ saat) ve uzaktan izleme sistemi kullanılarak taşınabilir glukoz monitörü ile hastalar izlenmiştir. KHD taşınabilir glukoz profili ile karşılaştırılmıştır. Hastaların glukoz seviyeleri kötü kontrol edildiğinde (>200 mg/dL), hem zaman hem de frekans alanlarındaki KHD, normal düzeyde kontrol edilen glukoz seviyelerine (<200 mg/dL) göre daha düşük bulunmuştur. DM hastalarında kötü kontrol edilen glukoz seviyeleri, daha düşük KHD değerleri ile bağımsız bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu veriler, kardiyak otonom disfonksiyonunun yalnızca yüksek kan şekeri seviyelerinden kaynaklanabileceğini güçlü bir şekilde göstermektedir. Bizim çalışmamızın sonucunda da DM tedavi türüne göre KHD parametreleri karşılaştırıldığında tedavide OAD ya da insülin tercih etmenin anlamlı bir farka neden olmadığı tespit edildi. Bu sonuca göre tedavi modelinin bu parametrelere tek başına etkisinin olmadığını önemli olanın glisemik kontrolün sağlanması olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda diyabet hastalarının yanı sıra prediyabet hastaları için de tedavinin KHD'ye etkisini araştırdık. Elde ettiğimiz bulgular sonucunda prediyabet grubunda KHD parametreleri tedavi türüne göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı saptandı. Prediyabet hastalarında AKŞ ve HbA1c ortalamaları tedavi alıp almamalarına göre incelendiğinde anlamlı bir farklılık bulunamadı. Prediyabet hastalarında KHD'de önemli farklılık olmamasının nedeni kan glisemi düzeylerinde farklılık olmamasından kaynaklandığı düşünüldü. Buradan anlıyoruz ki prediyabetik hastalarda glisemik kontrolü diyet ve egzersizle ya da farmakolojik tedavi ile sağlayabiliriz. Mühim olan diyet ve egzersizle glisemik kontrolün sağlanamadığı hastalarda medikal tedavi zamanında başlamaktır (24). Singh ve ark. (25) tarafından yapılan bir başka çalışmada KHD'nin kan glukoz seviyeleri ile ilişkisi toplum tabanlı büyük bir popülasyonda incelenmiştir. AKŞ seviyelerine göre bireyler normal (<110 mg/dL; $n=1.779$), BAG tanılı (110 ila 125 mg/dL; $n=56$) ve DM tanılı ($DM \geq 126$ mg/dL veya tedavi alanlar; $n=84$) olarak sınıflandırılmıştır. SDNN, LF ve HF güçleri ile LF/HF oranı AKŞ ile ters yönlü ilişkilidir ($p<0,0001$). SDNN ve LF ile HF güçleri DM'li bireylerde (sırasıyla $4,28 \pm 0,03$, $6,03 \pm 0,08$ ve $4,95 \pm 0,09$) ve BAG tanılı bireylerde (sırasıyla $4,37 \pm 0,04$, $6,26 \pm 0,10$ ve $5,06 \pm 0,11$), normal açlık glukozu olan bireylere kıyasla daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $4,51 \pm 0,01$, $6,77 \pm 0,02$ ve $5,55 \pm 0,02$, hepsi $p<0,005$). Ortak değişkenler (yaş, cinsiyet, KH, VKİ, antihipertansif ve kardiyak ilaçlar, sistolik ve diyastolik kan basınçları, sigara içme, alkol ve kahve tüketimi) düzeltildikten sonra da LF ve LF/HF oranı, DM'li bireylerde normal açlık glukozu olanlardan daha düşük bulunmuştur ($p<0,005$). KHD plazma glukoz seviyeleri ile ters yönlü olarak ilişkilidir ve DM'li bireylerde ve BAG tanılı bireylerde azalmıştır. Düşük KHD'nin hiperglisemisi

olan bireylerde artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Singh ve ark. (25) yapmış olduğu çalışmaya uyumlu olmayarak bizim çalışmamızda LF/HF oranı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Benichou ve ark. (26) yapmış olduğu bir derlemede ise bizim çalışmamızı destekler şekilde LF/HF oranının diyabetik olan ve diyabetik olmayan bireyler arasında anlamlı farklılığa sebep olmadığı saptanmıştır. Valensi ve ark. (27) tarafından yapılan çalışmada genel popülasyonda disglisemi, insülin direnci ve metabolik değişkenler ile KHD arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. İnsülin direnci sendromu çalışmasının verilerinden 447 katılımcı, önceki 9 yılda glisemik duruma göre sınıflandırılmıştır. Glisemik gruplar arasında KH farklılık göstermiştir, dinlenme ve derin nefes alma dönemleri arasında diyabetli hastaların kalp hızındaki artış diğerlerine göre daha düşüktür. KH; KHD, glisemik durum ve kapiller glukoz ile ilişkilendirilmiştir (27). Laura ve ark. (28) tarafından yapılan çalışmada tip 2 diyabet hastalarında KON, KHD ve merkezi-periferik vasküler dinamiklerdeki olası anormallikler incelenmiştir. Çalışma grubu; tip 2 diyabet tanısı konmuş 64 hastadan, kontrol grubu ise 55 sağlıklı bireyden oluşmaktaydı. Önceki çalışmalara benzer olarak KHD parametreleri DM grubunda daha düşük olarak bildirilmiştir. Ancak farklar yalnızca SDNN ve LF, HF ve normalize edilmiş HF için anlamlı olarak bulunmuştur. Toplam grubun %51'inde KHD parametreleri normal aralığın altındadır ve bunların da %72'sinde aynı zamanda kardiyovasküler semptom vardır. Semptomatik olmayan hastaların 14'ünde (%51,85) anormal KHD parametreleri bulunmaktadır. Bu bulgularda bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur (28). Migliaro ve Contreras (29) tarafından yapılan çalışmada uzun süreli tip 1 diyabeti olan ($n=15$) ve otonomik nöropati belirtileri göstermeyen bir grup üstünde çalışılmıştır. Normal RR aralıkları (NN) ölçülüp kaydedilmiş ve NN listeleri kullanılarak iki zaman alanı indeksi hesaplanmıştır; aralıkların standart sapması (SDNN) ve bitişik aralıklar arasındaki kare farklarının ortalamasının karekökü (rMSSD) gibi KHD parametreleri incelenmiştir. Sonuçta bu çalışmada da bizim çalışmamıza paralel olarak diyabetli hastalarda, kontrol grubuna kıyasla KHD'de bir azalma olduğu gösterilmiştir (29). Galicka-Latała ve ark. (30) tarafından yapılan bir diğer çalışmada diyabetik retinopatisi olmayan (R0) ve diyabetik retinopatisi olan (R1) T1DM tanılı hastalar arasında KHD parametreleri karşılaştırılmıştır. Diyabet süresi, R1 grubunda R0 grubuna göre önemli ölçüde daha uzundur ($22,60 \pm 8,72$ yıl ile $16,72 \pm 11,54$ yıl, $p<0,04$). Ayrıca R1 grubundaki HbA1c seviyesi R0 grubuna göre önemli ölçüde daha yüksektir ($p=0,006$). Bu çalışma, 24 saatlik bir süre boyunca ölçülen anormal KHD'nin ani ölüm riski hakkında bilgi sağladığı öne sürülmüştür. KHD'yi değerlendirmek için tüm incelenen hastalara yirmi dört saatlik EKG izlemesi yapılmıştır. RR aralıkları, gece 02.00 ila 05.00 arasında önemli

ölçüde daha uzun olarak tespit edilmiştir. Yirmi dört saatlik EKG Holter izlemesinin her saatinde; VLF ve LF, R1 grubunda önemli ölçüde daha düşük olarak bildirilmiştir. R1 grubunda, HF de önemli ölçüde daha düşük olarak bulunmuş ancak sadece uyku zamanında (gece 11.00 ile sabah 07.00 arasında) bu bulgular gözlenmiştir. 24 saatlik EKG izlemesi, farklı mikrovasküler komplikasyonlara sahip diyabetik hastalarda kullanışlı ve umut vadeden bir araçtır. Bizim çalışmamızda benzer şekilde diyabetik hastalarda SDNN, SDNN indeks, rMSSD ve VLF değerleri kontrol grubuna göre daha düşük düzeylerde bulunmuştur. PNN50, HF ve LF düzeyleri ise trend bazında numerik olarak prediyabetik ve diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre daha azalmış olarak bulunmakla birlikte istatistiki anlam kazanmamıştır. Bu durum çalışmamızın örneklem çapının rölaf olarak küçük olmasından kaynaklanıyor olabilir (30). Pertseva ve ark. (31) yaptığı bir başka çalışmada T1DM tanılı hastalarda; glisemik kontrolün, KHD parametreleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer olarak T1DM hastalarında kötü glisemik kontrolün hem frekans hem de zaman özelliklerinde azalmaya neden olarak KHD'yi olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Mural ve ark. (32) yaptığı çalışmada ise T2DM hastaları, KHD parametreleri açısından test edilmiştir ve sonuç olarak diyabetik hastaların kardiyak otonomik nöropatisinin ciddiyeti ölçülmüştür. Ayrıca T2DM hastaları ile sağlıklı bireyler arasında KHD parametreleri karşılaştırılmıştır. T2DM hastaları, kontrollere göre daha düşük RR aralıklarına, daha düşük rMSSD'ye, daha düşük pNN50'ye, daha düşük LF'ye, daha düşük HF'ye sahip olarak bulunmuştur. Tüm zaman ve frekans alanı parametreleri, LF/HF oranı hariç, diyabetik hastalarda daha düşüktür. Kalp hızı değişkenliği parametreleri ile HbA1c ve AKŞ değerleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Diyabetik hastalarda uzamış bir QTc aralığı ve düzensiz KHD kombinasyonu, KVH ve ölümün güçlü bir tahminicisi olarak hizmet edebilir. Bu nedenle diyabetik hastalar için bir tarama aracı olarak kullanılabilceği belirtilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma popülasyonunun sayıca az olması en önemli kısıtlamadır. Aynı zamanda incelemelerin prospektif olarak yapılmaması bir diğer kısıtlama olarak görünmektedir.

SONUÇ

Çalışmamız sonucunda hastaların glisemik durumları ile KHD parametreleri arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edildi. Glukoz metabolizma bozukluklarında, KON sık görülen ve ciddiye alınması gereken bir komplikasyondur. Bu nedenle risk grubunda bulunan hastalar muhakkak KON açısından taranmalıdır. Tanıda kullanılan testlerden biri olan KHD'nin, yapılan çalışmalarda diyabetik otonom nöropati teşhisinde

önemli bir rol oynadığı ispatlanmıştır. Diyabetik hastalardaki otonom nöropatinin bilinen en erken bulgularından olan KHD değerlerindeki düşüşün, subklinik evredeki hastalar için de tanıda katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Son derece sık görülen ve hayatı tehdit eden bu durumun sıkı bir glisemik kontrol ile progresyonunun yavaşlatılabilmesi nedeniyle klinisyenler tarafından dikkate alınmasını öneriyoruz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma ve Değerlendirme Etik Kurulu'ndan çalışma öncesi onay alındı (karar no: 23.04.13.03/06, tarih: 13.04.2023).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.D.E., Dizayn: E.D.E., Veri Toplama veya İşleme: E.D.E., Ş.K., Analiz veya Yorumlama: S.A., Ş.K., Literatür Arama: E.D.E., S.A., Yazan: E.D.E.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Assosiation. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013;36:67-74.
2. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları Tanı,Tedavi ve İzlem Kılavuzu 14 Baskı, TEDM yayınları, 2020.
3. DeFronzo RA. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley 2004.
4. Peer N, Balakrishna Y, Durao S. Screening for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2020;5(5):CD005266.
5. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Soldá P, Calciati A, Ferrari MR, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. Circulation 1992;86(5):1443-1452.
6. Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans JH, Brock DB. Mortality among diabetics in a national sample. Am J Epidemiol 1988;128(2):389-401.
7. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25(5):894-899.
8. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceg N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes

- and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-180.
9. Satman İ. TURDEP-II'nin Düşündükleri: Türkiye'de Diyabetin Toplumsal ve Ekonomik Yükü. İstanbul Pelikan Tıp & Teknik Kitapçılık 2018.
 10. Kayıkçıoğlu M, Payzin S. Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 2001;29:238-245.
 11. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93(5):1043-1065.
 12. Kataoka M, Ito C, Sasaki H, Yamane K, Kohno N. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64(1):51-58.
 13. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990;39(10):1177-1181.
 14. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93(5):1043-1065.
 15. Sajadieh A, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Familial predisposition to premature heart attack and reduced heart rate variability. *Am J Cardiol* 2003;92(2):234-236.
 16. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6346):916-918.
 17. Güngör M, Başpınar O. Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocuk Ve Adölesanlarda Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi. *Acta Med Nicomedia* 2020;3:70-73.
 18. Balcıoğlu AS, Akıncı S, Çiçek D, Çoner A, Bal UA, Müderrisoğlu İH. Cardiac autonomic nervous dysfunction detected by both heart rate variability and heart rate turbulence in prediabetic patients with isolated impaired fasting glucose. *Anatol J Cardiol* 2016;16(10):762-769.
 19. Özgür S, Doğan V, Ceylan Ö, Karademir S, Ayca Z, Şenocak F. OP-037 Heart Rate Variability in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *American Journal of Cardiology* 2014;113(7):S17.
 20. Yıldırım SE. Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet mellitus tanısı olan kişilerde kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı toparlanma zamanının glukometabolik anormallığı bulunmayan kişilerle karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi* 2011.
 21. Jayachandra S, Kodidala SR. A study of heart rate variability in diabetic mellitus patients. *Int Jour of Endoc* 2022;18:153-156.
 22. Stoickov V, Ilic S, Ilic MD, Nikolic A Mitic V. Impact of diabetes on heart rate variability and left ventricular function in patients after myocardial infarction. *Medicine and Biology* 2005;12:130-134.
 23. Subbalakshmi NK, Adhikari P, Poornima V, Rao KN S. Correlates of SDNN heart rate variability in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Biomedical and Advance Research* 2015;6:208-211.
 24. Im SI, Kim SJ, Bae SH, Kim BJ, Heo JH, Kwon SK, et al. Real-time heart rate variability according to ambulatory glucose profile in patients with diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1249709.
 25. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86(3):309-312.
 26. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(4):e0195166.
 27. Valensi P, Extramiana F, Lange C, Cailleau M, Haggui A, Maison Blanche P, et al. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study. *Diabet Med* 2011;28(4):440-449.
 28. Laura P, Mihai P, Anca C, Iulia D, Dan Lucian D. Heart rate variability and cardiovascular symptoms in patients with diabetes mellitus. *Clujul Medical* 2010;83:636-640.
 29. Migliaro ER, Contreras P. Heart rate variability: short-term studies are as useful as holter to differentiate diabetic patients from healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8(4):313-320.
 30. Galicka-Latała D, Surdacki A, Konduracka E, Kozek E, Latała H. Zmienność rytmu serca u chorych z cukrzycą typu 1 z retinopatią cukrzycową. Część I. Analiza częstotliwościowa [Heart rate variability in type 1 diabetic patients with retinopathy. Part I. Frequency analysis]. *Przegl Lek* 2010;67(12):1253-1257.
 31. Pertseva NO, OV Gurzhiy, KI Moshenets. "Dependence of heart rate variability on indicators of type 1 diabetes mellitus control." *Medicni perspektivi* 2020;25(1):88-95.
 32. Mural R, Brid N, Prabhuswamimath P, Kuppast V. Comparative study of heart rate variability parameters with type 2 diabetes mellitus with healthy individuals. *Int J Acad Med Pharm* 2022;4(4):502-506.